



Sociedad Neurológica Argentina
Filial de la Federación Mundial
de Neurología

Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Casuística

Deterioro cognitivo reversible por déficit de vitamina B₁₂ asociado a fármacos



Carlos Arteaga-Vásquez^{a,*}, Francesc Pujadas^b, Antonio Palasi^b y Mikel Olabarrieta^b

^a Geriátrica Neurológica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán», Ciudad de México, México

^b Unidad de Demencias, Servicio de Neurología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 6 de enero de 2017

Aceptado el 10 de febrero de 2017

On-line el 7 de abril de 2017

Palabras clave:

Deterioro cognitivo, Deficiencia de vitamina B₁₂

Keywords:

Cognitive impairment, Vitamin B₁₂ deficiency

R E S U M E N

La deficiencia de vitamina B₁₂ es frecuente en los ancianos; sus manifestaciones clínicas sutiles son muy pocas veces reconocidas. Presentamos el caso de un varón de 81 años con deterioro cognitivo por déficit de vitamina B₁₂ asociado a fármacos y posible gastritis crónica. Es importante recordar las causas más relevantes de deficiencia de cobalamina en la práctica clínica, el daño neurológico y las alteraciones del dominio cognitivo que se produce por dicho daño. Es necesario realizar un diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno; en la práctica habitual el tratamiento es intramuscular, aunque existen diversos estudios que demuestran la efectividad del tratamiento oral.

© 2017 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Reversible cognitive impairment due to drug-related vitamin B₁₂ deficiency

A B S T R A C T

Vitamin B₁₂ deficiency is common in the elderly; its subtle clinical manifestations are very rarely recognized. We present the case of a male patient, 81 years old, with cognitive impairment due to drug-related vitamin B₁₂ deficiency and possible chronic gastritis. It is important to remember the most relevant causes of cobalamin deficiency in the clinical practice, the nervous system damage, and the cognitive domain impairments that occur with the mentioned damage. It is necessary to make an early diagnosis and to institute prompt treatment; in practice the usual treatment is intramuscular, although several studies have shown the effectiveness of the oral treatment.

© 2017 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carlarman767@hotmail.com (C. Arteaga-Vásquez).

<https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2017.02.004>

1853-0028/© 2017 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Los cambios en el sistema nervioso debido a la deficiencia de vitamina B₁₂ ocurren en la médula espinal, los nervios periféricos y el cerebro. Fueron descritos por primera vez por Preobrajenski en 1902¹; los síntomas cerebrales son menos conocidos, evidenciándose en algunos casos deterioro cognitivo, depresión, incluso demencia.

Presentamos un varón de 81 años con antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, bronconeumopatía crónica, cardiopatía isquémica y carcinoma vesical intervenido; su medicación habitual era omeprazol, aspirina, hidroclorotiazida, nifedipino, captopril y metformina/sitagliptina. Respecto a su situación basal previa, era independiente para todas las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria, sin deterioro cognitivo ni alteraciones sensoriales ni emocionales. Acudió al consultorio de atención primaria por un cuadro de 2 semanas de evolución caracterizado por apatía, indiferencia, desorientación temporal fluctuante, pérdida de la capacidad para realizar algunas tareas instrumentales, déficit amnésico de la memoria reciente y alteración de la marcha, por lo que se envía a nuestro hospital para estudio.

A la exploración neurológica se evidenció desorientación en tiempo, apraxia de imitación y marcha a pequeños pasos sin lateralización, siendo el resto sin alteraciones significativas.

La analítica general y la radiografía de tórax no mostraron hallazgos relevantes, salvo niveles de vitamina B₁₂: 197 pg/ml (valores normales: 345-1.051 pg/ml). Los niveles de folatos fueron 13 ng/ml (dentro de la normalidad). El análisis del líquido cefalorraquídeo mostró un citoquímico normal y con una citología sin signos de inflamación. Perfil tiroideo, lipídico, electroforesis de proteínas, marcadores tumorales, serológicos e inmunológicos dentro de la normalidad. El electroencefalograma mostró una disfunción neuronal inespecífica en región temporal de ambos hemisferios. Se realizó una resonancia magnética craneal que mostró signos de atrofia global de predominio subcortical y un SPECT cerebral que halló atrofia involutiva, sin déficits en la perfusión cerebral; TAC toraco-abdominal no se evidenció neoplasia oculta. Se inició tratamiento con vitamina B₁₂ parenteral evidenciándose cierta mejoría. Al alta la exploración neurológica sin cambios respecto al ingreso.

En su primer control por la unidad de demencia, 2 meses después del alta se evidenció recuperación del estado cognitivo y funcional previo. La exploración neurológica fue normal. Examen Mini-Mental State 29. La exploración neuropsicológica mostró leves déficits atencionales, ejecutivos y de funciones visuoespaciales. Se realizó seguimiento a los 6 meses de la primera cita de la unidad donde se evidencia mejoría total del paciente. En la analítica los niveles de vitamina B₁₂ se habían normalizado; en el estudio de anemia perniciosa los anticuerpos contra células parietal gástrica fueron positivos 1/320 y contra factor intrínseco fueron negativos. Por dicho motivo la orientación diagnóstica final fue la de deterioro cognitivo por déficit de vitamina B₁₂ asociado a fármacos y posible gastritis crónica. Se recomendó tratamiento con suplementos de vitamina B₁₂ parenteral de forma indefinida.

Hemos presentado el caso de un paciente octogenario que presenta deficiencia de vitamina B₁₂, de causa probablemente multifactorial (fármacos, gastritis crónica) con la finalidad de

subrayar la importancia de su temprano reconocimiento y tratamiento oportuno.

La deficiencia de vitamina B₁₂ tiene una prevalencia del 10-15% en mayores de 60 años se estima que incrementa progresivamente con la edad². Las etiologías que merecen mayor atención en la práctica clínica son la atrofia gástrica —autoinmune o debido a la presencia de *Helicobacter pylori* (Hp)—, con respecto al caso presentado la gastritis atrófica sería por presencia de Hp, lo cual tiene una relación significativa con la deficiencia de vitamina B₁₂^{2,3}; y las ocasionadas por fármacos como el consumo de inhibidores de la bomba de protones (IBP) y metformina. Los IBP a corto plazo disminuyen la absorción en la dieta de vitamina B₁₂; Sin embargo, los estudios son contradictorios en relación con el tratamiento con IBP a largo plazo. La metformina, disminuye los niveles de vitamina B₁₂ en tratamiento a corto y largo plazo asociándose esto a las dosis habitualmente prescritas³.

La clínica es muy variable, las alteraciones neuropsiquiátricas pueden preceder los signos hematológicos por meses o años siendo en muchas ocasiones los síntomas iniciales o únicos⁴. La deficiencia de vitamina B₁₂ se correlaciona linealmente al deterioro cognitivo. La evidencia actual no identifica un perfil específico de dicho deterioro, evidenciándose alteración en los siguientes dominios cognitivos: orientación, fluidez verbal, lenguaje, praxis, memoria episódica, habilidades visuoespaciales y de abstracción⁵.

Para realizar el diagnóstico se determina el nivel de vitamina B₁₂, pero en los casos en que el déficit está en el límite inferior de lo normal se debe de realizar el dosaje sérico de la homocisteína y del ácido metilmalónico (MMA), siendo este último más específico⁶. Los niveles de homocisteína y de MMA están elevados antes que se evidencie las manifestaciones clínicas de la deficiencia de vitamina B₁₂ y preceden a los niveles bajos de vitamina B₁₂⁷. Actualmente se ha evidenciado que la holotranscobalamina es un marcador muy sensible con una especificidad razonable, pero no está validado para uso clínico⁸.

El daño neurológico que presenta el déficit de vitamina B₁₂ se relaciona con el incremento del MMA (síntesis de ácidos grasos anormal)⁹. Y también con la hiperhomocisteinemia (neurotoxicidad al sobreestimar los receptores de NMDA, inhibe la neurogénesis del hipocampo y disminuye la inhibición del GABA). Algunos estudios reportan asociaciones con altos niveles de MMA y un menor rendimiento de dominios cognitivos, tales como habilidades espaciales, velocidad de procesamiento de la información, memoria, fluidez verbal y razonamiento no verbal; con relación a la hiperhomocisteinemia se asoció a un bajo rendimiento en la memoria episódica¹⁰.

El tratamiento tradicional para la deficiencia de cobalamina, es la administración por vía intramuscular de 1.000 µg de cianocobalamina por día durante una semana, seguido de 1.000 µg por semana durante un mes, a continuación, la dosis se reduce a 1.000 µg por mes, normalmente para el resto de la vida del paciente^{1,3}. Existen otras vías de administración de vitamina B₁₂ (oral y nasal), siendo más efectiva la vía oral para normalizar la deficiencia de cobalamina leve, por esta vía es necesario suministrar más de 200 veces la cantidad de consumo recomendado ~3 µg al día³; sin embargo, no se ha demostrado la eficacia a largo plazo o en pacientes con síntomas graves^{1,3}.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFIA

1. Lachner C, Steinle NI, Regenold WT. The neuropsychiatry of vitamin B₁₂ deficiency in elderly patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2012;24:5-15.
2. McCaddon A. Vitamin B₁₂ in neurology and ageing; Clinical and genetic aspects. *Biochimie.* 2013;95:1066-76.
3. Dali-Youcef N, Andrés E. An update on cobalamin deficiency in adults. *QJM.* 2009;102:17-28.
4. Carmel R. Pernicious anemia: The expected findings of very low serum cobalamin levels, anemia, and macrocytosis are often lacking. *Arch Intern Med.* 1988;148:1712-4.
5. Silva D, Albers U, Santana I, Vicente M, Martins IP, Verdelho A, et al. Do MCI patients with vitamin B₁₂ deficiency have distinctive cognitive deficits? *BMC Res Notes.* 2013;6:357.
6. Stabler SP, Lindenbaum J, Allen RH. The use of homocysteine and other metabolites in the specific diagnosis of vitamin B₁₂ deficiency. *J Nutr.* 1996;126 Suppl 4:S1266-72.
7. Nilsson-Ehle H. Age-related changes in cobalamin (vitamin B₁₂) handling. Implications for therapy. *Drugs Aging.* 1998;12-20.
8. Hvas AM, Nexø E. Holotranscobalamin as a predictor of vitamin B₁₂ status. *Clin Chem Lab Med.* 2003;41:1489-92.
9. Dharmarajan TS, Adiga GU, Norkus EP. Vitamin B₁₂ deficiency: recognizing subtle symptoms in older adults. *Geriatrics.* 2003;58:30-4, 37-38.
10. Vogiatzoglou A, Smith AD, Nurk E, Drevon CA, Ueland PM, Vollset SE, et al. Cognitive function in an elderly population: interaction between vitamin B₁₂ status, depression, and apolipoprotein E ε4: The Hordaland Homocysteine Study. *Psychosom Med.* 2013;75:20-9.